

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁷

A23L 1/30
A61K 31/715

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00108263.9

[43] 公开日 2001 年 2 月 14 日

[11] 公开号 CN 1283413A

[22] 申请日 2000.4.28 [21] 申请号 00108263.9

[30] 优先权

[32] 1999.8.9 [33] JP [31] 225245/1999

[71] 申请人 烧津水产化学工业株式会社

地址 日本静岡県

[72] 发明人 又平芳春

齐藤美智子

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

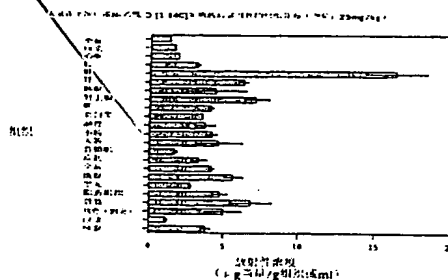
代理人 陈剑华

权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图页数 2 页

[54] 发明名称 护肤剂、保健美容食品

[57] 摘要

本发明提供一种包含作为活性成分的 N-乙酰葡萄糖胺的护肤剂。该护肤剂最好呈片剂、胶囊、粉剂(散剂)或颗粒剂、液剂或糊剂的形式。本发明的护肤剂可掺入到糖果、汤粉和饮料等食品中。本发明的护肤剂经口服后,作为活性成分的 N-乙酰葡萄糖胺被迅速吸收,通过将其一部分用作酸性粘多糖(如透明质酸或硫酸软骨素)的原料,可改善皮肤水分和弹性并可预防或缓解皮肤粗糙和细皱纹。



权 利 要 求 书

1. 护肤剂，它包含作为活性成分的 N-乙酰葡萄糖胺。
2. 如权利要求 1 所述的护肤剂，它还包含选自胶原蛋白、硫酸软骨素、透明质酸、维生素 C、维生素 B 族、海藻糖和神经酰胺中的至少一种。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的护肤剂，其中，所述 N-乙酰葡萄糖胺的含量至少为 0.1 重量%。
4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的护肤剂，其中，所述护肤剂呈片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、液剂或糊剂的形式。
5. 保健美容食品，它包含权利要求 1-4 中任一项所述的护肤剂。
6. 如权利要求 5 所述的保健美容食品，其中，所述 N-乙酰葡萄糖胺的含量至少为每餐 0.1-15g。

说明书

护肤剂、保健美容食品

5 本发明涉及经口摄取而能改善皮肤水分和弹性、促进例如粗糙皮肤和细皱纹的预防和改善的护肤剂（亦即皮肤美化促进剂）和含该护肤剂的保健美容食品。

与胶原蛋白（胶原蛋白起细胞间质基质支柱的作用，主要分布在例如结缔组织、软骨组织和皮肤组织中）结合的酸性粘多糖（如透明质酸或硫酸软骨素）
10 具有很高的水保持力，从而可用于保持细胞的官能和形态。

在皮肤组织中，酸性粘多糖、胶原蛋白等主要存在于真皮层中，对皮肤保持水分和弹性起很大的作用。已知当其量由于年龄等而减少时，皮肤的水分保持力和弹性会失去，从而导致皮肤粗糙和出现细皱纹等。

因此，为预防和缓解皮肤粗糙和出现细皱纹，保持皮肤的水分和弹性很重要。
15 为此，掺入了各种具有保持水分和皮肤弹性效果的成分的化妆品在市场上有售。这些成分例如有粘多糖（如透明质酸、硫酸软骨素和胶原蛋白）、低分子量糖类（如海藻糖和山梨糖醇）、维生素、氨基酸衍生物、神经酰胺、 α -谷维素、和油脂（如精制山茶油）。特别是目前，得自安全性好的天然物质的成分往往被认为更有价值。

20 此外，已开发出了许多能通过经口摄取而提高上述效果的保健美容食品。例如有含有核酸和粘多糖（包括透明质酸、硫酸软骨素和胶原蛋白）的保健美容食品（日本特许公开公报 1998 年第 165138 号）、含有作为主要成分的消除活性氧因子、抗变应性因子、改善例如皮肤的因子和抗氧化因子中的至少二种食品材料的混合物的加工食品（日本特许公开公报 1998 年第 70 号）、包含贝
25 壳硬蛋白或其加工产物的食品（日本特许公开公报 1996 年第 173091 号）、包含粘多糖与肽结合的粘多糖的保健食品（日本特许公开公报 1997 年第 98739 号）和含神经酰胺的保健食品（日本特许公开公报 1999 年第 113530 号）。

另一方面，N-乙酰葡萄糖胺是通过将甲壳类动物（如蟹、虾和龙虾）的壳中所含的高分子量多糖壳多糖分解而得到的天然氨基糖中的一个，它是一种白
30 色结晶粉末，其甜度较好，大约是蔗糖的一半，吸潮性小。N-乙酰葡萄糖胺还以游离状态含于牛奶中，其含量约为 10mg/100ml，作为粘多糖、糖蛋白和糖脂的糖链构成单元而普遍存在于活的有机体中。N-乙酰葡萄糖胺通常通过在活

的有机组织中的代谢而由作为原料的葡萄糖生成，是一种对人体非常安全的活的有机组织成分。已知 N-乙酰葡萄糖胺的生理作用包括改善关节炎症状、促进两歧乳杆菌（双歧乳杆菌，*Lactobacillus vifidus*）繁殖的作用等。

5 然而，由于透明质酸、硫酸软骨素、胶原蛋白等是高分子量化合物，仅像化妆品一样涂在皮肤上是难以被吸收的，因此，当在化妆品中使用这些成分时，它们是用来改善皮肤表面的水保持。此外，对于上述其他成分也同样如此。而如果经口摄取高分子量化合物（如透明质酸、硫酸软骨素和胶原蛋白），则存在着消化和吸收问题，且它们的效果不一定令人满意。

10 因此，本发明的目的是，提供一种护肤剂和保健美容食品，它具有通过经口摄取而改善皮肤的水分和弹性以及预防和缓解例如皮肤粗糙和出现细皱纹的作用。

本发明者为达到上述目的进行了深入的研究，结果发现，经口摄取的 N-乙酰葡萄糖胺可迅速地被肠吸收且到达皮肤层，在皮肤层中，它促进粘多糖（如透明质酸）的生物合成，并由此完成了本发明。

15 即，本发明提供一种含有作为主要成分的 N-乙酰葡萄糖胺的护肤剂。

根据本发明，N-乙酰葡萄糖胺被掺入在护肤剂中，当其被摄入时，大部分 N-乙酰葡萄糖胺被迅速吸收，而一部分 N-乙酰葡萄糖胺则被用作粘多糖（如透明质酸或硫酸软骨素）的原料，由此，可改善皮肤的水分和弹性，预防和缓解皮肤粗糙和出现细皱纹。

20 图 1 是图示给予了放射性标记的 N-乙酰葡萄糖胺的大鼠的放射自显影结果的照片。

图 2 是图示给予了放射性标记的 N-乙酰葡萄糖胺后的放射性的组织分布的图。

下面结合较佳实施方式对本发明作更详细的说明。

25 在本发明中，作为 N-乙酰葡萄糖胺（以下称“NAG”），可使用能通过用酸或酶将甲壳类动物（如蟹、虾和龙虾）壳中的天然壳多糖水解而得到的 NAG（天然型 NAG）、或能通过化学合成氯化 D-葡萄糖胺（氯化 D-葡萄糖胺可通过将壳多糖完全酸水解而得到）并乙酰化而得到的 NAG（化学合成的 NAG）。

30 例如，上述天然型 NAG 可通过日本特许 No. 1822027 等中公开的方法而得到。

在本发明中，NAG 作为活性成分而含于护肤剂中，其量以 0.1-100 重量%为佳，1-50 重量%更佳。

根据本发明的更佳的实施方式，护肤剂最好含有其他已被公认具有皮肤美容（或护肤）效果的成分，例如，胶原蛋白、硫酸软骨素、透明质酸、维生素 C、维生素 B 族、海藻糖和神经酰胺。其中，最好含有选自胶原蛋白、硫酸软骨素和维生素 C 中的至少一种。在此情况下，作为各成分的均衡比率，较好的是，以 NAG 为 1 重量份计，胶原蛋白为 1-20 重量份，硫酸软骨素为 0.5-10 重量份，维生素 C 为 0.1-10 重量份。

根据该实施方式，由于 NAG 和有皮肤美容效果的成分可一起被摄入，预计可提高皮肤美容（或护肤）的协同作用。此外，即使还存在前述其他成分，NAG 不会引起任何反应（如变色或分解）。

本发明的护肤剂的摄取量以成人每日 0.1-15g NAG 为宜，更好的为 0.3-5g NAG。若 NAG 的摄取量小于 0.1g，则不能期望有皮肤美容效果，而若超过 15g，则可能出现粪便成糊状或腹泻等症状，这二种情况均是不适宜的。关于这一点，如下面的试验例所示；即使 NAG 的口服量为 5g/kg 大鼠体重，其安全性也是有保障的。

本发明的护肤剂最好是片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、液剂或糊剂的形式。

例如，片剂可通过将具有皮肤美容效果的成分与赋形剂均匀混合，然后用压片机将混合物压片而得到。

粉剂和颗粒剂可通过直接使用上述混合物或将其制粒而得到。

胶囊可用以下方法得到：将 NAG 和具有皮肤美容效果的成分均匀地分散在油脂（如红花油）中，然后加入例如蜂蜡以适当调整浆料粘度，接着用软胶囊充填机将其充填至软胶囊中。所述软胶囊是用明胶和丙三醇为主要成分而制成的。

此外，NAG 在 25℃ 水中的溶解度为 32 重量%，且已确认，即使在 pH2-8、100℃ 的条件下处理 1 小时，它也不会变色或分解，因此，在通常的食品加工过程中非常稳定而不会产生任何问题，由此，可将本发明的护肤剂加入到糖果、汤粉、乳制品和饮料等食品中。这些食品的具体例子有口香糖、糖果、糖果片、巧克力、果冻、饼干、小吃、玉米羹、清炖肉汤、牛奶、布丁、酸奶、冰淇淋、乳酸饮料、酒精饮料、维生素饮料、矿物质饮料、咖啡饮料、淡水、营养饮料等。

将本发明的护肤剂加入到食品中时，其量以 0.01-100 重量%为佳，1-50 重量%更佳。此外，每餐中 NAG 的含量以 0.1-15g 为佳，0.3-5g 更佳。

制备例 1 (NAG 的制备)

将 4kg 壳多糖加入到 12L 浓盐酸中，搅拌下在 40℃ 部分水解 3 小时。水解完毕后，用同等体积的水稀释，用 25% 氢氧化钠溶液中和至 pH5.0。往该中和了的溶液中加入 500g 活性炭，搅拌 30 分钟以使溶液脱色，然后用滤纸过滤，
5 除去不溶物和活性炭，得到 42L 滤液。用离子交换膜电渗析器将滤液去离子化，得到约 20L 去离子化液体。该去离子化液体含约 1.7kg 壳低聚糖。往该含壳低聚糖的溶液中加入 50,000 单位的壳多糖酶 (Sigma 公司产品)，然后让酶在 45℃ 反应 50 小时，将壳低聚糖分解，形成 NAG。加热使酶失活后，用 1kg 活性炭进行处理，除去未分解的壳低聚糖，然后用离子交换树脂处理，接着浓
10 缩、冻干，得到 1.35kg 的 NAG，其纯度为 99.5%。

试验例 1 (NAG 的急性毒性试验)

让 5 只雄性和雌性 Wister 大鼠 (SPF) 各单次口服 NAG (5,000mg/kg 体重)。服药后，将这些鼠饲养 14 日并进行观察，无一死亡。另外还发现大鼠的 50%
15 致死剂量 (LD₅₀) 至少为 5,000mg/kg 体重。

试验例 2 (NAG 动力学研究)

让大鼠强制单次口服 ¹⁴C 标记的 NAG (C₁ 标记物: Amasham Life Science 公司产品) 和未标记的 NAG (由制备例 1 制得) 的混合物 (250mg/kg 体重)，
20 进行体内动力学研究。服药后，NAG 被迅速吸收，血中放射性的平均浓度在服药后 4 小时达到最大值，并迅速衰减，直至 24 小时后。服用的 NAG 的约 60% 被用作能源，以 CO₂ 的形式被呼气排出。此外，约 20% 被排泄至尿粪中。至于其余的约 20%，根据对图 1 的放射自显影照片进行的图象分析和对图 2 所示各组织放射性浓度的分析结果，提示其余的约 20% 被广泛地转移至例如活
25 的机体的软骨组织和脂肪组织中，并被用作活的有机体的构成物质。

试验例 3 (NAG 对皮肤影响的试验)

用无毛大鼠试验口服 NAG 对皮肤中的透明质酸含量的影响。将由制备例 1 制得的 NAG 与基本饲料 (固体饲料 MF, Oriental Kobo 工业株式会社产品)
30 混合，让大鼠自由摄取，使其实际服用量为 0、20 或 200mg/kg 体重/日。从大鼠的 9 周龄期至 13 周龄期止，让大鼠连续服用 4 周，分别测定表皮和真皮层中的透明质酸含量。透明质酸的测定是用透明质酸测定试剂盒 (中外诊断药株

式会社产品) 进行的。结果见表 1。

表 1

NAG 摄 取 量 (mg/kg/日)	透 明 质 酸 含 量 ($\mu\text{g/g}$ 干 组 织)	
	表 皮	真 皮
0	31.25	462.7
20	33.77	506.6
200	35.09	549.8

- 5 从表 1 可知, 表皮和真皮中的透明质酸含量呈现与 NAG 施用量成正比例增长的倾向。

试验例 4 (NAG 对皮肤影响的试验)

- 10 将 20 名年龄在 25 至 45 岁之间的女性志愿者分成二组, 即试验组和对照组。要求她们与水一起服用按与下述实施例 1 类似的方法制得的片剂, 每次 5 片, 每日 2 次 (NAG 每日摄取量为 1.2g), 但对照组则服用用乳糖制成的安慰剂而不是 NAG。试验期为 60 日, 试验结束后, 就皮肤状况等对她们进行问卷调查。在试验期间, 未对饮食、化妆品等进行特别限制。结果见表 2。

15

表 2

问 题	试 验 组	对 照 组
皮肤是否有湿润感	7	2
皮肤是否有弹性感	6	2
细皱纹是否减少	5	1
整体上皮肤状况有改善	8	2
整体上皮肤状况变差	0	1
无变化 (包括不明确的)	2	5

从表 2 可知, 与对照组相比, 试验组的许多人感到其皮肤状况在整体上改善了, 例如, 与试验开始前相比, 感到其皮肤有湿润感或弹性感。由此, NAG 的皮肤美容效果得到认可。

试验例 5

用下述方法对 22 名经常感到皮肤干燥和皮肤粗糙的女性（平均年龄： 25.5 ± 10.7 ）进行双盲长期摄取研究，但给对照组服用的则是不含 NAG 的安慰剂。

5 受验者组

含 NAG 的片剂服用组（NAG 组， $n = 11$ ）：给该组受验者每人每日服用按与下述实施例 1 类似的方法制得的片剂（NAG 含量：200mg/片）5 片（NAG 日剂量：1,000mg/日）。

10 安慰剂服用组（对照组， $n = 11$ ）：每日服用 5 片与上述 NAG 片剂类似、但不含 NAG 而是用乳糖制成的安慰剂。

摄取期和检查期

各组的摄取期为 8 周。原则上在临开始摄取之前、开始摄取后 4 周和临结束摄取（开始摄取后 8 周）之前检查。

检查方法

15 (1) 皮肤科检查和医生询问

20 在观察全身时，分成 4 个等级（0 级：无症状，1 级：轻度，2 级：中度，3 级：重度）对瘙痒、干燥、潮红、糜烂、脱屑、丘疹、水疱和肿胀进行评价。在观察脸时，类似地分成 4 个等级对化妆品引起的皮炎、干燥、潮红和化妆品展涂性进行评价。此外，作为综合观察，对包括全身和脸的观察在内的综合症状的改善度进行评价。这些评价由日本皮肤病科学协会指定的多名医生进行。结果见表 3（各组各个评分的平均值）。

表 3

NAG 组 (n = 11)				
	有症状的人数	摄取之前	4 周后	8 周后
脸	化妆品引起的皮炎	3	1.00	1.00
	干燥	11	2.00	1.18**
	潮红	10	1.80	1.10*
	化妆品展涂性	6	1.83	1.33
全身	瘙痒	10	1.40	0.90
	干燥	11	2.09	1.36*
	潮红	5	1.40	0.80
	糜烂	1	2.00	1.00
	脱屑	3	1.33	1.33
	丘疹	2	1.00	1.50
	水疱	1	1.00	2.00
	综合观察	11	1.82	1.27*

Wilcoxon 氏检验：*：p<0.05，**：p<0.01

表 3 (续)

对 照 组 (n = 11)				
	有症状的人数	摄取之前	4 周后	8 周后
脸	化妆品引起的皮炎	0	-	-
	干燥	11	2.00	1.73
	潮红	10	1.60	1.40
	化妆品展涂性	6	2.17	1.50
全身	瘙痒	5	1.80	1.60
	干燥	11	2.00	1.55*
	潮红	5	1.80	1.20
	糜烂	1	2.00	1.00
	脱屑	2	1.00	1.00
	丘疹	2	1.00	1.50
	水疱	1	1.00	2.00
	综合观察	11	1.64	1.18

5 Wilcoxon 氏检验：*：p<0.05，**：p<0.01

如表 3 所示, 关于脸的症状, NAG 组在“干燥”、“潮红”和“化妆品展涂性”方面出现有意义的改善。另一方面, 对照组在所观察的所有方面均未见有意义的改善。此外, 在全身症状中, 二个组在“干燥”方面均出现有意义的改善。在综合观察方面, 虽然 NAG 组出现有意义的改善, 但对照组未见有意义的改善。

(2) 含湿量、油脂含量和酸度 (pH)

含湿量是用 Corneometer CM825 (Courage+Khazaka Electronic Gmbh 公司产品) 测定的。该装置通过测定角质层的静电容而测定表皮的含湿量, 已知其与常用的阻抗法或红外分光光度法相比, 误差小。

油脂含量是用 Sebumeter CM810 (Courage+Khazaka Electronic Gmbh 公司产品) 测定的。在使用该装置时, 将仅吸收油脂的特种胶带在测定部位贴敷 30 秒钟, 通过该胶带透光性的变化测定油脂含量。已知该装置不会受湿度等影响。

酸度是用 PH900 (Courage+Khazaka Electronic Gmbh 公司产品) 测定的。在使用该装置时, 将电极通过和玻璃膜相邻的可透过离子的膜与皮肤表面接触, 无需电化学侵入即可测定酸度。在此方面, 女性皮肤的最佳 pH 约为 5.5。

测定部位是左眼的 1cm 之下处、左上臂的中部 (肘上 3cm 处) 和颈背 (在颈部棘状突起下 3cm)。关于油脂含量, 由于大多数受验者在左上臂和颈背的得分为 0, 因此, 从第 2 次检查起仅测定左眼下面的位置。

为使测定条件尽可能地保持一致, 在测定之前准备一个内部条件调整至恒定的房室 (室温: 18-20℃, 湿度: 45-60%), 要求受验者在该房室中逗留至少 30 分钟。此外, 关于在测定部位化妆, 原则上禁止在检查前 60 分钟化妆。结果见表 4。

表 4

NAG 组 (n = 11)				
		摄入前	4 周后	8 周后
含湿量	左眼下方	48.0 ± 8.8	58.8 ± 14.2*	56.2 ± 8.4**
	左上臂	37.8 ± 7.8	38.7 ± 5.8	36.2 ± 6.8
	颈背	51.3 ± 5.6	51.9 ± 5.4	52.1 ± 10.9
酸度 pH	左眼下方	6.0 ± 1.0	5.7 ± 0.5	5.8 ± 0.4
	左上臂	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5.7 ± 0.4
	颈背	5.7 ± 1.1	5.4 ± 0.3	5.3 ± 0.4
油脂含量	左眼下方	63.8 ± 42.3	53.0 ± 29.2	40.8 ± 18.7*

Wilcoxon 氏检验： : $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

表 4 (续)

对 照 组 (n = 11)				
		摄入前	4 周后	8 周后
含湿量	左眼下方	58.6 ± 11.7	57.8 ± 10.4	48.1 ± 10.2*
	左上臂	37.6 ± 9.5	36.5 ± 6.7	32.2 ± 8.5
	颈背	51.3 ± 18.9	49.2 ± 14.1	53.6 ± 20.8
酸度 pH	左眼下方	5.7 ± 0.6	5.7 ± 0.5	5.8 ± 0.5
	左上臂	5.4 ± 0.4	5.7 ± 0.4*	5.6 ± 0.5
	颈背	5.7 ± 0.7	5.5 ± 0.4	5.6 ± 0.4
油脂含量	左眼下方	37.1 ± 32.2	30.1 ± 20.3	42.6 ± 30.1

5 Wilcoxon 氏检验：* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

如表 4 所示，确认 NAG 组在左眼下面部位的含湿量出现有意义的增加。此外，确认油脂含量出现有意义的减少。另一方面，确认对照组在左眼下面部位的含湿量出现有意义的减少。

10 (3) 用显微三维皮肤表面分析仪 (VISIONSCAN) 分析

用皮肤表面数字分析仪 (VISIONSCAN: Courage+Khazaka Electronic GmbH 公司产品) 进行分析。在使用该装置时，用特殊的紫外线源照射皮肤表面，用高性能 CCD 照相机摄影，并进行数字化以便评价。将下述因子作为参数进行取样。

(a) SEsm (皮肤光滑度)

该值是用下式 (i) 由皱纹的宽度和深度的平均值而算出, 是显示皮肤光滑度的指数之一。该值越小, 皮肤表面越光滑。

5
$$SEsm = (Co - Cu) \times (Fmx - Fmy) \times K \cdots (i)$$

Fmx: 用于行分析的皱纹的平均宽度

Fmy: 用于列分析的皱纹的平均宽度

Co: 柱状图的右边界, 其计算是以某设定值为基础的。

10 Cu: 柱状图的左边界, 其计算是以某设定值为基础的。

K: 系数

(b) SEr (皮肤粗糙度)

该值通过算出在整个图象中比该设定点深的点的比率并进一步地用下式
15 (ii) 进行计算而得到, 是显示皮肤粗糙度的指数之一。该值越大, 皮肤越粗糙。

$$SEr = I / (Nx \times Ny) \times 100 \cdots (ii)$$

20 I: 计数器, 其起始值为 0, 每当当前的点的灰度值小于由起始程序产生的阈值时即增值。

Nx: 每行的点数

Ny: 每列的点数

25 (c) SEsc (皮肤起鳞程度)

表皮松解部分被视作比图象中的设定值更亮。SEsc 值通过用下式 (iii) 算出这些部分与全部的比率而得到, 是显示鳞屑 (角质层) 干燥度的指数之一。该值越小, 皮肤越湿润, 皮肤松解 (鳞屑) 越少。

30
$$SEsc = I / (Nx \times Ny) \times 100 \cdots (iii)$$

I: 计数器, 其起始值为 0, 每当当前的点的灰度值大于由起始程序产生的阈值时即增值。

Nx: 每行的点数

35 Ny: 每列的点数

(d) SEw (皮肤皱纹)

该值是由下式 (iv) 算出的指数, 它显示横向和纵向皮肤表面肌理或皱纹的数目和宽度。该值越大, 皱纹数目越多, 皱纹宽度越大。

$$5 \quad SEw = Fmx \times Fmy / (Fax \times Fay) \times Fay / Fax \times K \cdots (iv)$$

Fax: 用于行分析的皱纹的数量

Fmx: 用于行分析的皱纹的平均宽度

Fay: 用于列分析的皱纹的数量

10 Fmy: 用于列分析的皱纹的平均宽度

K: 系数

(e) 校正值 K (峰态)

该值显示整个皮肤的光滑度。该值显示皮肤色调点的柱状图的特性。该值越接近 0, 则色调点在曲线上越光滑, 越接近理想的皮肤。上述试验 (a) - (e) 的结果见表 5。

表 5

		NAG 组 (n = 11)		
		摄入前	4 周后	8 周后
峰 态 (理想值:0)	左眼下方	0.58	0.34	0.30
	左上臂	0.97	0.40	0.50
	颈背	0.79	0.39	0.39
SEsm (理想值:最低值)	左眼下方	378.1	337.6	309.4
	左上臂	384.7	324.7	379.9
	颈背	443.8	338.9*	345.2*
SEr (理想值:最低值)	左眼下方	0.25	0.26	0.21
	左上臂	0.30	0.22	0.28
	颈背	0.51	0.32	0.40
SEsc (理想值:最低值)	左眼下方	238.4	137.0	133.0
	左上臂	342.9	195.8	202.4
	颈背	352.4	201.6	169.3*
SEw (理想值:最低值)	左眼下方	33.2	29.0	27.8
	左上臂	30.2	26.4	31.9
	颈背	27.3	23.4	29.5

Wilcoxon 氏检验: * : $p < 0.05$

表 5 (续)

		对 照 组 (n = 11)		
		摄入前	4 周后	8 周后
峰 态 (理想值:0)	左眼下方	0.42	0.76*	0.30
	左上臂	0.43	0.59	0.42
	颈背	0.58	0.53	0.43
SEsm (理想值:最低值)	左眼下方	379.6	398.8	353.7
	左上臂	335.7	373.1	335.1
	颈背	387.2	414.1	366.2
SEr (理想值:最低值)	左眼下方	0.24	0.23	0.24
	左上臂	0.10	2.51	0.22
	颈背	0.35	0.33	0.44
SEsc (理想值:最低值)	左眼下方	166.8	146.7	158.0
	左上臂	214.1	256.1	246.5
	颈背	231.8	219.7	202.2
SEw (理想值:最低值)	左眼下方	29.8	33.6	33.7
	左上臂	23.7	28.1	24.4
	颈背	27.5	26.0	29.3

Wilcoxon 氏检验: *: $p < 0.05$

如表 5 所示，确认 NAG 组在颈背的 SEsm 值和 SEsc 值出现有意义的减少，由此发现皮肤恢复光滑，角质层的干燥度下降，鳞屑减少。另一方面，确认对照组在各个值均未出现有意义的减少。

5 实施例 1

将表 6 所示各材料混合，用流化床制粒机制粒，然后用压片机制成三角形片剂（每片重 300mg，NAG 含量为 120mg）。其片剂特性优异。

表 6

NAG	40 重量 %
胶原蛋白	30 重量 %
乳糖	15 重量 %
纤维素粉末	10 重量 %
柠檬酸	2 重量 %
香料	2 重量 %
蔗糖脂肪酸酯	1 重量 %
总计	100 重量 %

10 实施例 2

将各材料捏合，使各胶囊中的掺入量（300mg/粒）如下面的表 7 所示，以明胶为胶囊制作材料，用软胶囊充填机制成三角形软胶囊。其充填特性优异。

表 7

NAG	30mg
维生素 E	50mg
大豆卵磷脂	20mg
红花油	170mg
维生素 C	20mg
甘油脂肪酸酯	5mg
蜂蜡	5mg
总计	300mg/粒

实施例 3

将各材料按表 8 所示比例混合，以 0.5% 瓜尔胶溶液为粘合剂，用流化床制粒机制粒，得到 9.7kg 的含 NAG 的颗粒剂。未观察到 NAG 的水分吸收，粉末分散性良好，颗粒剂均匀。

5

表 8

NAG	1.5kg
煅烧牛骨粉	0.8kg
硫酸软骨素	0.3kg
维生素 C	0.1kg
维生素 B 混合物	0.1kg
葡萄糖	2.1kg
糊精	3.5kg
柠檬酸	0.4kg
柠檬果汁粉	1.2kg
总计	10.0kg

实施例 4

将所有各材料按表 9 所示比例溶解在水中，制成糊状试样。

表 9

NAG	30g
紫黑浆果提取物	100g
柠檬酸	10g
精制白糖	50g
果胶	1g
香料	0.2g
水	109g
总计	300.2g

10

该产物即使冷藏 1 年也是稳定的。

实施例 5 (糖果)

用常用方法按下面表 10 所示比例制成糖果。

该糖果可用通常的步骤制备且不会由于加入了 NAG 而引起褐变。

表 10

NAG	20 重量 %
糖	36 重量 %
淀粉糖浆	40 重量 %
果汁	3 重量 %
酸化剂	0.5 重量 %
着色剂、香料	0.5 重量 %
总计	100 重量 %

5

实施例 6 (口香糖)

用常用方法按下面的表 11 所示比例制成口香糖。口香糖的制造包括将各原料混合后加热使水蒸发的步骤。因此，在表 11 中，最后的量小于各材料的总重量。

表 11

NAG	200g
砂糖	170g
淀粉糖浆	260g
山梨糖醇	180g
柠檬酸	2g
着色剂、香料	0.5g
胶凝剂	80g
水	200g
最后的量	1,000g

10

实施例 7 (饼干)

用常用方法按下面的表 12 所示比例制成饼干。

该饼干可用通常的步骤制备且不会由于加入了 NAG 而引起褐变。

表 12

NAG	80g
不加盐的奶油	120g
糖	60g
鸡蛋	20g
筋力弱的面粉	180g
发粉	1g
可可	20g
牛奶	10g

5

实施例 8 (果冻)

用常用方法按下面的表 13 所示比例制成果冻。

果冻的制造包括在将各原料混合后加热使水蒸发的步骤。因此,在表 13 中,最后的量小于与原料混合的水量。

10

表 13

NAG	100g
胶凝剂	3.5g
糖	50g
果汁	10g
香料、着色剂	适量
酸化剂、甜味剂	适量
水	1,000ml
最后的量	750ml

实施例 9 (汤粉)

用常用方法按下面的表 14 所示比例制成汤粉。

该汤粉可容易地溶解在热水中，其味甚佳。

表 14

NAG	4g
鸡汤	0.5g
脱水海藻 (裙带菜)	0.4g
芝麻油	0.1g
150ml 热水/餐	

5

实施例 10 (清凉饮料)

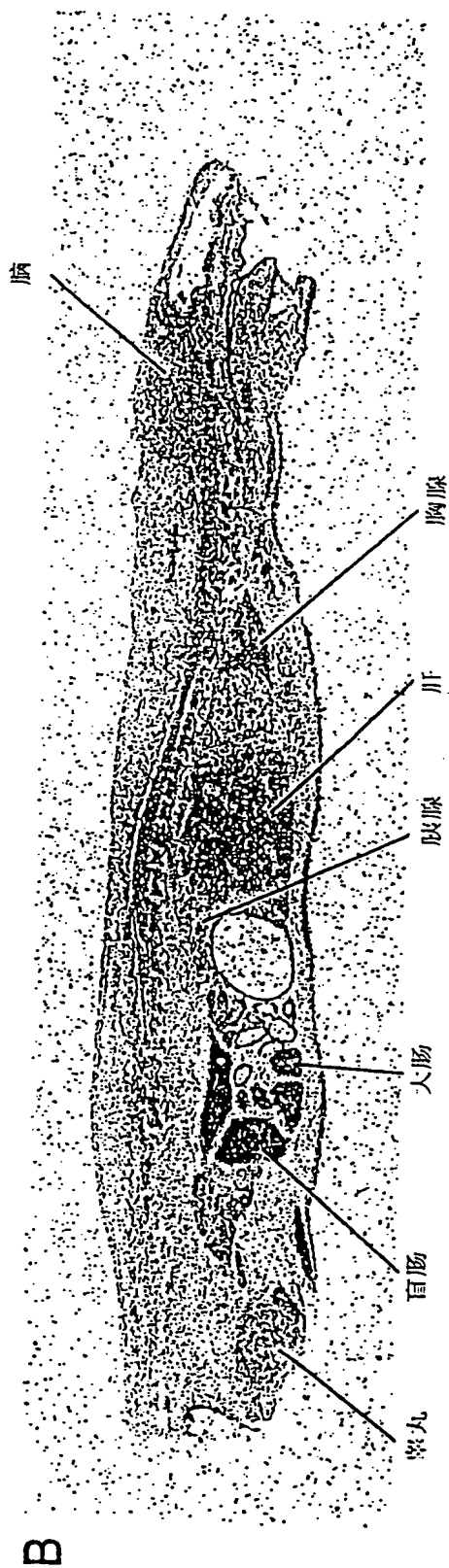
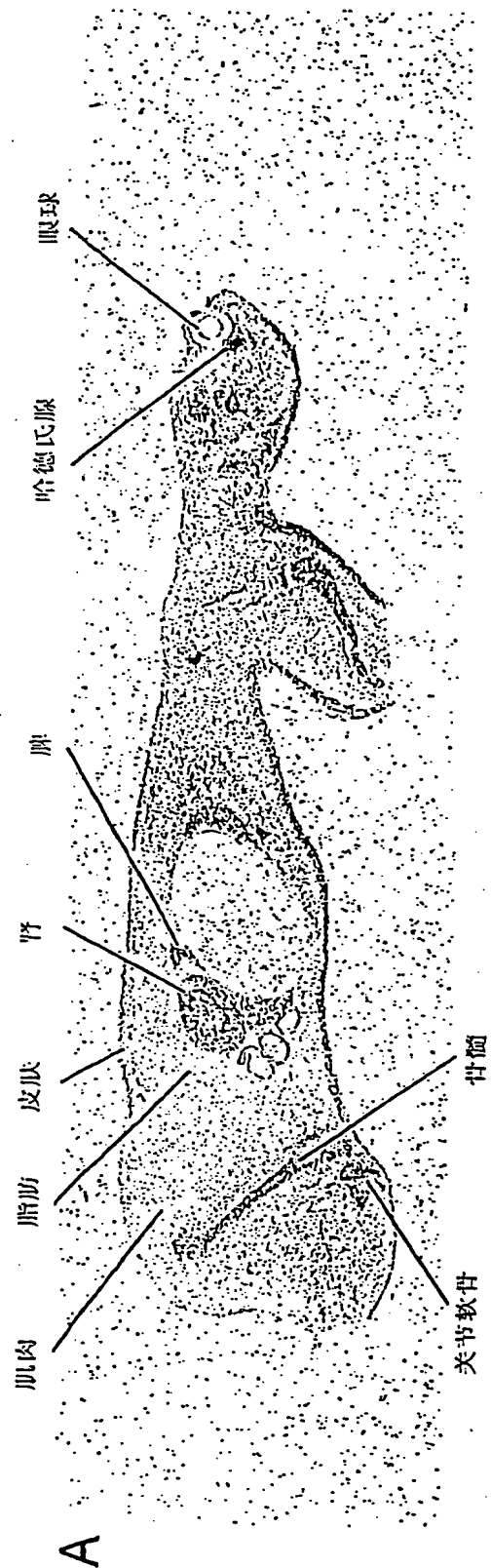
用常用方法按下面的表 15 所示比例制成清凉饮料。

表 15

NAG	1,000mg
胶原蛋白	100mg
乳酸钙	1,000mg
氯化镁	50mg
维生素混合物	60mg
酸化剂、香料	适量
蔗糖、葡萄糖、液态糖	适量
防腐剂	适量
50ml/瓶	

- 10 如上所述，根据本发明，可得到能预防或缓解皮肤粗糙和出现细皱纹的护肤剂。本发明的护肤剂经口服后，NAG 会被迅速吸收，转移至皮肤层，然后成为透明质酸等的原料，由此，可改善皮肤的水分和弹性并可预防或缓解皮肤粗糙和出现细皱纹。

说明书附图



A: 左轴平面图 B: 中轴平面图

大鼠在单次口服N-乙酰-D-[1-14C]葡萄糖后放射性的组织分布 (剂量: 25mg/kg)

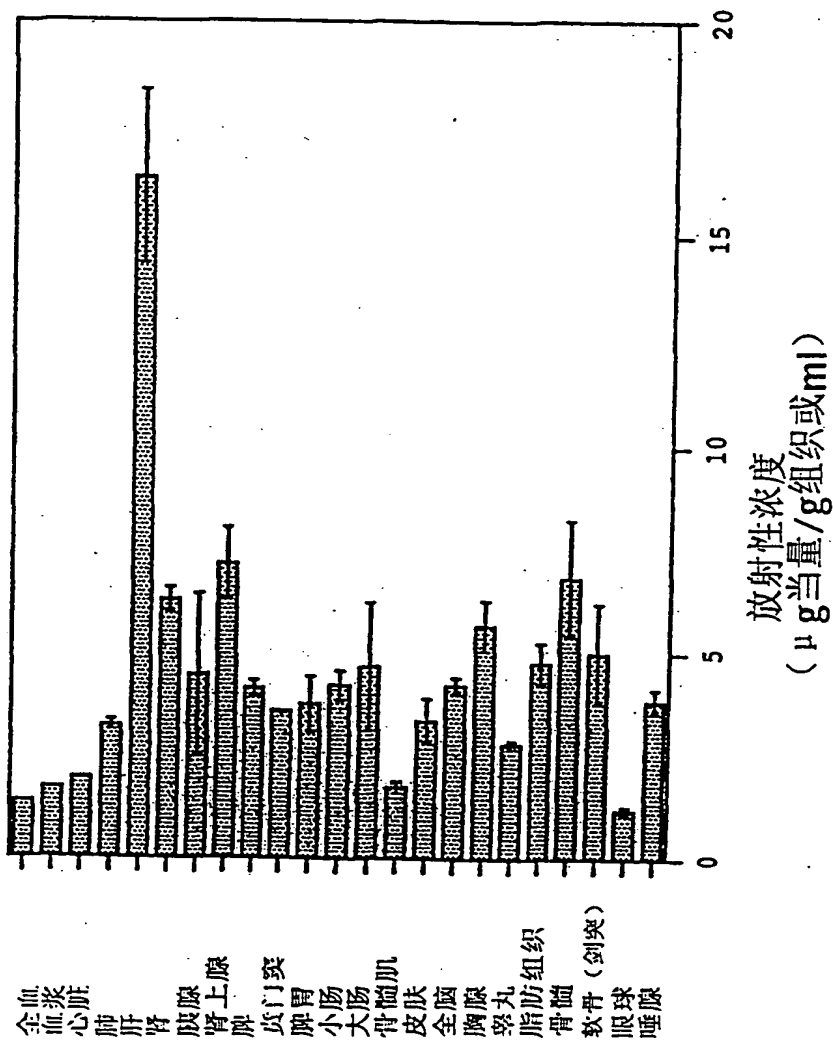


图 2

组织